

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

1/2 WPIL - (C) Derwent

PN - FR2647676 A 19901207 DW1991-05 *

AP: 1989FR-0007409 19890605

AB - FR2647676 A

Cpds. of formula (I) and (Ia), and their acid addition salts are new where R1 and R2 = -H, 1-SC alkyl, aryl or arylalkyl opt. substd. by 1-SC alkyl, -HAL, -CF3, -OCH3, -SCH3 -NO2 or methylenedioxy, or together R1 and R2 form a non aromatic carbocyclic ring or an opt. substd. heterocycle such as pyridine, indole, pyran, furan, thiophene etc. R3 and R4 = -H, 1-SC alkyl, -HAL, -CF3, -OCH3, -SCH3, -NO2, or together form a methylene dioxy gp.; R5 = -H, 1-SC hydroxyalkyl, -alkanoyl or 1-SC aminoalkyl; Z = a heterocycle such as pyridine, thiazole, benzothiazole, benzimidazole or quinoline, all being opt. substd. by a halogen or 1-SC lower alkyl gp. The new cpds. may be prepd. by hydrolysing in acids or bases cpds. (II) or (IIa) where R = 1-SC lower alkyl.

- USE/ADVANTAGE - The new cpds. are aldose reductase inhibitors and may be used in the treatment of secondary effects of diabetes, such as ocular problems, neuropathy, nephropathy etc. For oral administration as capsules or tablets the dose is 50-250 mg, whereas for topical applications as an eye lotion the dose is 0.5-2% active ingredient applied several times daily. (39pp Dwg.No.0/0)

2/2 WPIL - (C) Derwent

PN - FR2156486 A 0 DW1973-30 *

AB - FR2156486 A

Title cpds of formula (I) and their salts with metal and bases, and their esters with 1-4C alcohols, where X = O or S, R1 = H or phenyl, opt. substd. by F, Cl, Br or 1-3C alkoxy, R2 = H, alkyl or phenyl opt. substd. by F, Cl, Br or 1-3C alkoxy, R3 = H or 1-3C alkyl. Cpds. (I) may be prepd. by the reaction of a sodio deriv. of a hydroxy or mercapto acetic ester with a 2-chlorooxazole, followed, if desired, by hydrolysis of the ester. In an example the sodio deriv. of 2-mercapto ethyl acetate was reacted with 2-chloro-4,5-diphenyl oxazole, and the prod. hydrolysed with NaOH to give a 51% yield of (I, R1 = R2 = phenyl, R3 = H, X = S).

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication : 2 647 676
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : 89 07409

51 Int Cl⁸ : A 61 K 31/50; C 07 D 237/10.

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

22 Date de dépôt : 5 juin 1989.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOP « Brevets » n° 49 du 7 décembre 1990.

60 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

71 Demandeur(s) : LABORATOIRES UPSA, société ano-
nyme. — FR.

72 Inventeur(s) : Nicole Bru-Magniez; Michèle Launay;
Jean-Marie Teulon.

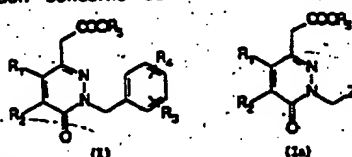
73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

THE BRITISH LIBRARY
11 JAN 1991
SCIENCE REFERENCE AND
INFORMATION SERVICE

54 Nouveaux dérivés de pyridazinone, leurs procédés de préparation, médicaments les contenant, utiles notamment
comme inhibiteurs de l'aldose réductase.

57 L'invention concerne de nouveaux composés de for-
mules :



dans lesquelles :

— R₁ et R₂ représentent l'atome d'hydrogène, un alkyle inférieur, un aryle ou arylalkyle inférieur qui peuvent être substitués par un alkyle inférieur, un halogène, un trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylthio, un groupement méthylènedioxy ou un nitro ou R₁ et R₂ forment ensemble un cycle carboné non aromatique en C₃-C₇, un hétérocycle azoté comme la pyridine, la pyrazine, la pyrimidine, la pyridazine, l'indole, ou le pyrazole, un hétérocycle oxygéné saturé ou non tel que le pyrane ou le furanne, un hétérocycle soufré saturé ou non tel que le thiopyrane ou le thiophène, cet hétérocycle pouvant être substitué ou non par un halogène ou un alkyle inférieur;
— R₃ et R₄ représentent l'atome d'hydrogène, un alkyle inférieur, un halogène, un trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylthio ou un nitro ou R₃ et R₄ forment ensemble un

groupement méthylène dioxy;

— R₅ représente l'hydrogène, un hydroxyalkyle inférieur, un (alkanoyl inférieur) oxyalkyle inférieur ou un aminoalkyle inférieur;

— Z est un hétérocycle tel que la pyridine, le thiazole, le benzothiazole, le benzimidazole ou la quinoïne, pouvant ou non être substitué par un halogène ou un alkyle inférieur.

On entend par alkyle inférieur une chaîne de 1 à 5 atomes de carbone linéaire ou ramifiée ou cyclique.

Inhibiteurs de l'aldose réductase.

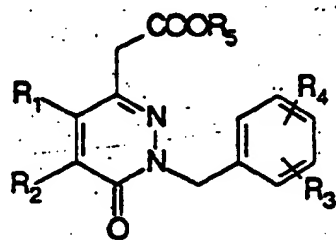
Traitement de certaines complications du diabète.

FR 2 647 676 A1

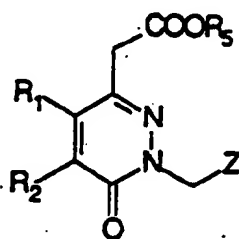
Nouveaux dérivés de pyridazinone, leurs procédés de
préparation, médicaments les contenant, utiles notamment
comme inhibiteurs de l'aldose réductase

La présente invention concerne des dérivés de pyridazinone de formule (I) ou (Ia). Elle concerne également les procédés de préparation des dits produits et leurs applications en thérapeutique.

Les nouveaux composés selon l'invention sont choisis parmi l'ensemble constitué par les composés de formule générale (I) ou (Ia):



Formule (I)



Formule (Ia)

dans lesquelles :

-R₁ et R₂ représentent l'atome d'hydrogène, un alkyle inférieur, un aryle ou arylalkyle inférieur qui peuvent être substitués par un alkyle inférieur, un halogène, un trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylthio, un groupement

trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylthio, un groupement méthylènedioxy ou un nitro ou R₁ et R₂ forment ensemble un cycle carboné non aromatique en C₃-C₇, un hétérocyle azoté comme la pyridine, la pyrazine, la pyrimidine, la pyridazine, l'indole, ou le pyrazole, un hétérocyle soufré saturé ou non tel que le thiophène ou le thiopyranne, un hétérocyle oxygéné saturé ou non tel que le furanne ou le pyranne, cet hétérocyle pouvant ou non être substitué par un halogène ou un alkyle inférieur.

-R₃ et R₄ représentent l'atome d'hydrogène, un alkyle inférieur, un halogène, un trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylthio ou un nitro ou R₃ et R₄ forment ensemble un

groupement méthylène dioxy.

- R_5 représente l'hydrogène, un hydroxyalkyle inférieur, un (alkanoyl inférieur) oxyalkyle inférieur ou un aminoalkyle inférieur.

5

-Z est un hétérocycle tel que la pyridine, le thiazole, le benzothiazole, le benzimidazole ou la quinoline, pouvant ou non être substitué par un halogène ou un alkyle inférieur.

10

Ainsi que leurs sels d'addition, en particulier leurs sels non toxiques d'addition.

Les sels d'addition des composés de formule (I) ou (Ia) peuvent s'obtenir suivant une méthode connue en soi par réaction de ces composés avec:

15

-Une base minérale ou organique quand $R_5=H$. Parmi les bases utilisables à cet effet, on citera de façon non limitative l'hydroxyde de sodium, de potassium, de calcium, d'aluminium ou de cuivre, l'ammoniaque, la pyridine, la triéthylamine, la dicyclohexylamine, la triéthanolamine, la trométhamine, la lysine

20

-Un acide minéral ou organique pour les composés comportant une fonction basique. Parmi les acides utilisables à cet effet, on citera de façon non limitative les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, 4-toluène sulfonique,

25

méthane sulfonique, cyclohexyl sulfamique, oxalique, succinique, formique, fumarique, maléique, citrique, aspartique, cinnamique, lactique, glutamique, N-acétyl aspartique, N-acétyl glutamique, ascorbique, malique, benzoïque, nicotinique et acétique.

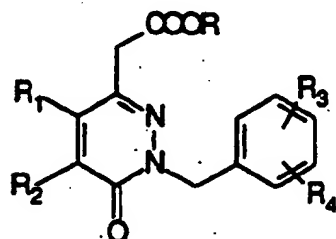
30

D'autres modes de réalisation avantageux des composés de formules (I) ou (Ia) font l'objet de sous revendications qui sont incorporées ici par référence.

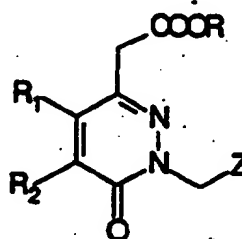
35

Dans la description et les revendications, on entend par alkyle ou alkanoyl inférieur une chaîne de 1 à 5 atomes de carbone linéaire, ramifiée ou cyclique.

Les composés de formules (I) ou (Ia) selon l'invention dans lesquels $R_5 = H$ peuvent être synthétisés par hydrolyse en milieu basique ou acide d'esters de formule (II) ou (IIa):



Formule (II)



Formule (IIa)

dans lesquelles :

15 R_1 , R_2 , et Z sont définis comme ci-dessus. R étant un groupement alkyle inférieur.

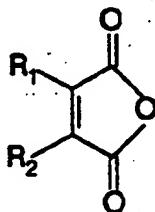
Les composés de formules (II) ou (IIa) pourront être synthétisés selon les schémas suivants :

20 L'action d'un anhydride maléique de formule (III) généralement connu, dont on peut trouver la méthode de synthèse par exemple dans les références :

R.K. Hill J. Org. Chem. 1961 26, 4745-6

L. Denivelle et D. Razavi Compt. rend. Acad. Sci. Paris 1953,

25 237, 570-2



Formule (III)

35 dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus, sur un

phosphorane de formule (IV)



5

Formule (IV)

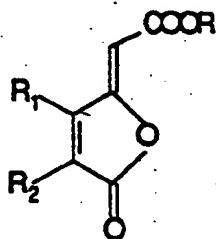
dans laquelle R est défini comme ci-dessus mais optimalement un groupement éthyle ou t-butyle, conduit, selon un procédé décrit dans la littérature dans la référence :

10

R.A. Massy-Westropp et M.F. Price ; Aust. J. Chem. 1980, 33(2), 333-341

aux composés de formule (V)

15



20

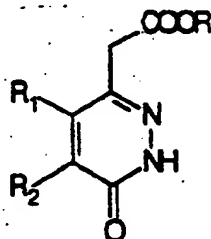
Formule (V)

dans laquelle R₁, R₂ et R sont définis comme ci-dessus.

25

Les dérivés de formule (V) réagissent avec l'hydrate d'hydrazine par chauffage en milieu alcoolique pour conduire à des composés de formule (VI)

30

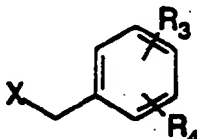


35

Formule (VI)

dans laquelle R_1 , R_2 et R sont définis comme ci-dessus.

Par réaction par transfert de phase en présence par exemple de bromure de tétrabutyl ammonium des dérivés de formule (VI) sur des composés halogénés de formules (VII) ou (VIIa)



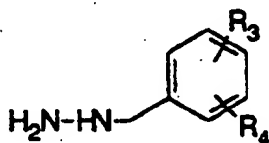
Formule (VII)



Formule (VIIa)

dans lesquelles R_3 , R_4 et Z sont définis comme ci-dessus, X étant un atome d'halogène (chlore ou brome) on obtiendra les dérivés de formule (II) ou (IIa).

Les dérivés de formule (V) peuvent également réagir par chauffage dans un solvant alcoolique ou dans le toluène ou le xylène avec des benzylhydrazines de formule (VIII)



Formule (VIII)

dans laquelle R_3 et R_4 sont définis comme ci-dessus, pour conduire directement aux composés de formule (II).

On peut trouver les méthodes de préparation des benzylhydrazines de formule (VIII) dans les références :

H.A. Iorio et R. Landi Vittory ; Il Farmaco Ed. Sc. 1963, XVIII (6), 453-464

Brevet ES 8605246.

Les composés de formules (I) ou (Ia) selon l'invention dans lesquels R_5 est différent de H peuvent être synthétisés soit

par transestérification en milieu basique d'esters de formule (II) ou (IIa), soit par estérification des composés de formule (I) ou (Ia) pour lesquels $R_5 = H$ par les alcools correspondants selon des méthodes connues en soi.

5

Selon l'invention, on propose aussi des compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formules (I) ou (Ia) ou un de ses sels non toxiques d'addition.

10

L'invention fournit encore des compositions thérapeutiques pour le traitement des troubles périphériques consécutifs au diabète, en particulier atteintes oculaires secondaires au diabète, neuropathies, néphropathies, caractérisées en ce qu'elles renferment, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formules (I) ou (Ia) ou un de ses sels non toxiques d'addition.

15

L'invention concerne encore un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'on incorpore au moins un composé de formules (I) ou (Ia) ou un de ses sels non toxiques d'addition dans un excipient, véhicule ou support physiologiquement acceptable. De préférence, on prépare une composition pharmaceutique pour le traitement des troubles périphériques consécutifs au diabète en particulier atteintes oculaires secondaires au diabète, neuropathies, néphropathies.

20

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre de quelques exemples de préparation nullement limitatifs, mais donnés à titre d'illustration.

25

30

Exemple 1

3,4-diméthyl 5-oxo 2,5-dihydrofuran-2-ylidène acétate de t-butyle

Formule (V) $R_1 = R_2 = CH_3$, R = t-butyle

5

selon le mode opératoire donné dans Aus. J. Chem., 1980, 33(2), 333-341. 57,2g d'anhydride 2,3-diméthyl maléique en solution dans 1,3l de benzène sont traités par 170,7g de t-butoxy carbonyl méthylène triphényl phosphorane. La solution obtenue est portée
 10 au reflux pendant 4,5 heures puis le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est repris à l'éther, l'insoluble éliminé et le filtrat après concentration est filtré sur colonne de silice (éluant: ether/ether de pétrole-60/40). On obtient ainsi 101g de
 15 3,4-diméthyl 5-oxo 2,5-dihydrofuran-2-ylidène acétate de t-butyle de point de fusion F= 74-76°C

Selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir des anhydrides correspondants, les composés suivants de formule (V) pour lesquels R= t-butyl ont été synthétisés:

20

| exemple ! | R_1 | ! | R_2 | ! | mp(°C) ! |
|-----------|-------------------------|---|---------------------|---|----------|
| 2 | H | ! | Phe | ! | huile ! |
| 3 | H | ! | 4-Me Phe | ! | huile ! |
| 4 | Me | ! | Phe CH ₂ | ! | huile ! |
| 5 | Phe CH ₂ | ! | Me | ! | huile ! |
| 6 | CH=CH-N=CH + CH=N-CH=CH | | | ! | huile ! |
| 7 | H | ! | 4-Br Phe | ! | 124 ! |

35

| | | | | | | | | |
|----|----|---|-----|---|------------------------------------|---|-------|---|
| | 8 | ! | H | ! | 4-Cl Phe | ! | 123 | ! |
| | 9 | ! | H | ! | 4-F Phe | ! | huile | ! |
| 5 | 10 | ! | H | ! | 4-MeO Phe | ! | 102 | ! |
| | 11 | ! | H | ! | 1,3,4-méthylène! | ! | huile | ! |
| | | ! | | ! | dioxy Phe | ! | | ! |
| 10 | 12 | ! | Me | ! | H | ! | 110 | ! |
| | 13 | ! | | ! | -(CH ₂) ₄ - | ! | 100 | ! |
| 15 | 14 | ! | | ! | -(CH ₂) ₃ - | ! | huile | ! |
| | 15 | ! | Phe | ! | Phe | ! | 144 | ! |

20 Exemple 16

[5-oxo 5,7-dihydro furo(3,4-b)pyridin-7-ylidène] acétate de t-butyle

Formule (V) $R_1-R_2 = N=CH-CH=CH$, R = t-butyle

25

30

On chauffe à reflux durant 6 h une solution de 6,4 g d'anhydride pyridine 2,3-dicarboxylique et 17,2 g de t-butoxy carbonyl méthylène triphényl phosphorane dans 140 ml de benzène. Le benzène est ensuite évaporé sous vide et le résidu obtenu est repris par de l'éther éthylique. L'insoluble formé alors est filtré et le filtrat concentré sous vide. L'huile obtenue est chromatographiée sur gel de silice (éluant: éther éthylique-éther de pétrole 60-40). On récupère sous forme d'une huile qui cristallise 5,3g du mélange des deux isomères:

[5-oxo 5,7-dihydro furo(3,4-b)pyridin-7-ylidène] acétate de t-butyle et [7-oxo 5,7-dihydro furo(3,4-b)pyridin-5-ylidène] acétate de t-butyle.

5 Par une nouvelle filtration sur silice on sépare les deux isomères, et on obtient ainsi le [5-oxo 5,7-dihydro furo(3,4-b)pyridin-7-ylidène] acétate de t-butyle F= 122°C.

Exemple 17

10 [7-oxo 5,7-dihydro furo(3,4-b)pyridin-5-ylidène] acétate de t-butyle

Formule (V) $R_1-R_2 = CH=CH-CH=N$, R = t-butyle

15 Par la filtration sur silice de l'exemple précédent on obtient sous forme d'huile qui cristallise le [7-oxo 5,7-dihydro furo(3,4-b)pyridin-5-ylidène] acétate de t-butyle

Exemple 18

20 [4,5-diméthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

Formule (VI) $R_1 = R_2 = CH_3$, R = t-butyle

25 101g de 3,4-diméthyl 5-oxo 2,5-dihydrofuran-2-ylidène acétate de t-butyle obtenus à l'exemple 1 sont dissous dans 700 ml de méthoxy-2 éthanol et traités par 46,2 ml d'hydrate d'hydrazine. La solution est portée au reflux durant 5 heures, puis concentrée sous vide. Le résidu est repris au chloroforme, la solution est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée. On
30 obtient 96 g de [4,5-diméthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle de point de fusion F= 204°C.

35 De la même manière les composés de formule (VI) suivants pour lesquels R= t-butyl ont été synthétisés.

| | exemple | R ₁ | R ₂ | mp(°C) |
|----|---------|------------------------------------|-------------------------|--------|
| | 19 | Phe | Phe | 189 |
| 5 | 20 | H | 4-Me Phe | 190 |
| | 21 | -N=CH-CH=CH- | | 183 |
| 10 | 22 | -CH=CH-CH=N- | | 195 |
| | 23 | Me | Phe CH ₂ | 163 |
| 15 | 24 | Phe CH ₂ | Me | 140 |
| | 25 | CH=CH-N=CH + CH=N-CH=CH | | solide |
| | 26 | H | 4-Br Phe | 168 |
| 20 | 27 | H | 4-Cl Phe | 155 |
| | 28 | H | 4-F Phe | 144 |
| | 29 | H | 4-MeO Phe | 216 |
| 25 | 30 | H | 3,4-méthylène dioxo Phe | 263 |
| | 31 | H | H | mousse |
| 30 | 32 | Me | H | 176 |
| | 33 | -(CH ₂) ₄ - | | 189 |
| 35 | 34 | -(CH ₂) ₃ - | | 197 |

Exemple 35

[4,5-diméthyl 1-(4-bromo 2-fluoro phényl) méthyl 6-oxo
1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

5 Formule (II) $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = 2-F$, $R_4 = 4-Br$,
R = t-butyle

10 A une solution de 3.07 g de 3,4-diméthyl 5-oxo 2,5-dihydro
furan-2-ylidène acétate de t-butyle préparé à l'exemple 1 dans
220 ml de toluène portée au reflux on ajoute goutte à goutte une
solution de 3 g de 2-fluoro 4-bromo benzyl hydrazine dans 60 ml
de toluène. Le reflux est poursuivi quatre heures puis le solvant
est évaporé sous vide et le résidu obtenu est chromatographié sur
15 gel de silice (éluant: éther-pentane 50-50). On récupère 4 g de
[4,5-diméthyl 1-(4-bromo 2-fluoro phényl) méthyl 6-oxo
1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle sous forme d'une
huile jaune pâle utilisée telle quelle à l'étape suivante.

20 Exemple 36

Acide [4,5-diméthyl 1-(4-bromo 2-fluoro phényl) méthyl 6-oxo
1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétique

25 Formule (I) $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = 2-F$, $R_4 = 4-Br$
 $R_5 = H$

30 A une solution de 4 g de [4,5-diméthyl 1-(4-bromo 2-fluoro
phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de
t-butyle préparé à l'exemple 35 dans 100 ml de toluène, on ajoute
120 mg d'acide p-toluène sulfonique et l'ensemble est porté au
reflux sous agitation durant 8 heures. Le mélange réactionnel est
ensuite refroidi puis extrait avec une solution aqueuse de
bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est ensuite acidifiée à
froid par une solution d'acide chlorhydrique normale puis

extraite au chloroforme. La phase chloroformique lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium est concentrée sous vide. Le résidu obtenu alors, 2 g, est repris à l'éther éthylique et cristallise. Les cristaux obtenus sont essorés, lavés à l'éther éthylique et séchés. On récupère ainsi 1 g d'acide [4,5-diméthyl 1-(4-bromo 2-fluoro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin 3-yl] acétique sous forme de cristaux de point de fusion 152-154°C.

10 Exemple 37

[4,5-diméthyl 1-(2-fluoro 5-bromo phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

Formule (II) $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = 2-F$, $R_4 = 5-Br$.
 15 $R = t\text{-butyl}$

6,9 g de [4,5-diméthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyl préparé à l'exemple 18 sont dissous dans 250 ml de benzène. On ajoute alors 7,6 g de 2,5-dibromo 2-fluoro toluène, 1,7 g de bromure de tétrabutyle ammonium et 1,9 g de potasse finement broyée. La suspension obtenue est agitée 4 heures à 65°C puis laissée au repos une nuit.

La phase benzénique est ensuite lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu huileux obtenu est purifié par filtration sur silice (éluant: $CHCl_3$). On obtient ainsi 10,5 g de [4,5-diméthyl 1-(2-fluoro 5-bromo phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle sous forme d'huile.

30 Les composés suivants de formule (II) ou (IIa) pour lesquels $R = t\text{-butyl}$ ont été synthétisés de la même manière.

| | exemple | R ₁ | R ₂ | Z ou | mp (°C) |
|----|---------|---------------------|---------------------|-------------------------------|---------|
| | | | | R ₃ R ₄ | |
| 5 | 38 | Phe | Phe | 2-F 4-Br | huile |
| | 39 | Me | Me | H 4-COOiPr | huile |
| | 40 | Me | Me | H 4-COOMe | huile |
| 10 | 41 | Me | Me | Z=2-Me Thiazol-4-yl | huile |
| | 42 | Me | Me | Z = 3-Pyridyl | huile |
| 15 | 43 | H | 4-Me Phe | 2-F 4-Br | huile |
| | 44 | -N=CH-CH=CH- | | 2-F 4-Br | huile |
| | 45 | -CH=CH-CH=N- | | 2-F 4-Br | huile |
| 20 | 46 | Me | Phe CH ₂ | 3-Cl 4-Cl | huile |
| | 47 | H | 4-Br Phe | 2-Cl 4-Cl | huile |
| 25 | 48 | Me | Phe CH ₂ | 2-F 4-Br | huile |
| | 49 | Phe CH ₂ | Me | 2-F 4-Br | huile |
| | 50 | -N=CH-CH=CH- | | 3-Cl 4-Cl | huile |
| 30 | 51 | -CH=CH-N=CH- | | 2-F 4-Br | huile |
| | 52 | -CH=CH-N=CH- | | 3-Cl 4-Cl | huile |
| | 53 | Me | Me | 2-Cl 4-Cl | huile |

5

54 ! Me ! Me ! H ! H ! huile

55 ! Me ! Me ! H ! 4-Br ! huile

56 ! Me ! Me ! 2-F ! 4-Cl ! huile

57 ! H ! 4-Br Phe ! 2-F ! 4-Br ! huile

10

58 ! Me ! Me ! 3-OMe ! 4-OMe ! huile

59 ! Me ! Me ! 2-F ! 4-I ! huile

15

60 ! Me ! Me ! H ! 4-F ! huile

61 ! Me ! Me ! 2-F ! H ! huile

62 ! Me ! Me ! H ! 4-I ! huile

20

63 ! H ! 4-Cl Phe ! 2-F ! 4-Br ! huile

64 ! H ! 4-F Phe ! 2-F ! 4-Br ! huile

65 ! H ! 4-MeO Phe ! 2-F ! 4-Br ! huile

25

66 ! H ! 3,4-méthylène ! 2-F ! 4-Br ! huile

! ! dioxy Phe ! ! !

30

67 ! H ! H ! 2-F ! 4-Br ! 116

68 ! Me ! H ! 2-F ! 4-Br ! huile

69 ! Me ! Me ! 2-Cl ! 4-F ! huile

35

70 ! -(CH₂)₄ - ! 2-F ! 4-Br ! huile

5

10

15

20

25

30

35

| | | | | | | | | | | |
|----|---|------------------------------------|---|----|---|-------------------|---|-------------------|---|-------|
| 71 | ! | Me | ! | Me | ! | H | ! | 3-CF ₃ | ! | huile |
| 72 | ! | Me | ! | Me | ! | H | ! | 4-NO ₂ | ! | huile |
| 73 | ! | Me | ! | Me | ! | 3-F | ! | 5-F | ! | huile |
| 74 | ! | Me | ! | Me | ! | 3-F | ! | 4-F | ! | huile |
| 75 | ! | Me | ! | Me | ! | 2-F | ! | 4-F | ! | huile |
| 76 | ! | Me | ! | Me | ! | 2-F | ! | 5-F | ! | huile |
| 77 | ! | Me | ! | Me | ! | H | ! | 4-CH ₃ | ! | huile |
| 78 | ! | Me | ! | Me | ! | H | ! | 3-NO ₂ | ! | huile |
| 79 | ! | Me | ! | Me | ! | Z= 2-Quinoliny | ! | | ! | huile |
| 80 | ! | Me | ! | Me | ! | 2-F | ! | 5-NO ₂ | ! | huile |
| 81 | ! | -(CH ₂) ₄ - | ! | | ! | 2-F | ! | 4-I | ! | huile |
| 82 | ! | Me | ! | Me | ! | 2-F | ! | 4-NO ₂ | ! | huile |
| 83 | ! | -N=CH-CH=CH- | ! | | ! | 2-F | ! | 4-I | ! | huile |
| 84 | ! | -(CH ₂) ₃ - | ! | | ! | 2-F | ! | 4-Br | ! | huile |
| 85 | ! | -(CH ₂) ₄ - | ! | | ! | 2-F | ! | 4-NO ₂ | ! | huile |
| 86 | ! | -N=CH-CH=CH- | ! | | ! | 3-NO ₂ | ! | 4-Cl | ! | huile |

Exemple 87

Acide [4,5-diméthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo
1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétique

5 Formule (I) $R_1 = R_2 = CH_3$, $R = 3-Cl$, $R_4 = 4-Cl$
 $R_5 = H$

A une solution de 8,4 g de 3,4-diméthyl 5-oxo 2,5-dihydro
furan-2-ylidène acétate de t-butyle préparé à l'exemple 1 dans
10 200 ml d'éthanol portée au reflux on ajoute goutte à goutte 1,8
ml d'hydrate d'hydrazine en solution dans 37 ml d'éthanol. Le
reflux est poursuivi durant 8 heures puis le solvant est évaporé
sous vide. Le résidu est repris dans 800 ml de benzène et la
solution est additionnée de 7,7 g de 3,4-trichlorotoluène,
15 2,2 g de potasse et 2,2 g de bromure de tétrabutyle ammonium. La
suspension obtenue est agitée 7 heures à température ambiante
puis laissée au repos une nuit.

La phase benzénique est ensuite lavée à l'eau puis séchée
sur sulfate de magnésium et filtrée.

20 A cette solution, on ajoute 120 mg d'acide p-toluène
sulfonique puis on chauffe au reflux durant 5 heures. Après
refroidissement, la phase benzénique est extraite avec une
solution aqueuse de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est
ensuite acidifiée à froid par une solution diluée d'acide
25 chlorhydrique puis extraite au chloroforme. La phase
chloroformique est lavée à l'eau, séchée puis évaporée sous vide.
Le résidu obtenu est dissous à chaud dans l'éther éthylique et
cristallise par refroidissement. Les cristaux sont essorés, lavés
à l'éther éthylique et séchés. On obtient ainsi 1 g d'acide
30 [4,5-diméthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro
pyridazin-3-yl] acétique sous forme de cristaux de point de
fusion 146-7°C.

Exemple 88

[4,5-diméthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

5 Formule (II) $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = 3-Cl$, $R_4 = 4-Cl$,
 $R = t\text{-butyle}$

10 A une solution de 8,0 g de 3,4-diméthyl 5-oxo 2,5-dihydro furan-2-ylidène acétate de t-butyle dans 200 ml de toluène portée au reflux on ajoute goutte à goutte une solution de 8,0 g de 3,4-dichloro benzylhydrazine dans 20 ml de toluène. Après la fin de l'addition le reflux est poursuivi durant 5 heures puis le toluène est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (éluant: $CHCl_3$). On récupère 7,4 g
 15 de [4,5-diméthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle sous forme d'huile utilisée telle quelle pour l'étape suivante.

Exemple 89

20 [5-méthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

Formule (II) $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = 3-Cl$, $R_4 = 4-Cl$,
 $R = t\text{-butyle}$

25 Selon le mode opératoire de l'exemple 88 mais à partir de 3 g de 4-méthyl 5-oxo 2,5-dihydro furan-2-ylidène acétate de t-butyle et de 4,5 g de 3,4-dichloro benzylhydrazine on obtient 3 g de [5-méthyl 1-(3,4-dichlorophényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro
 30 pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle pour l'étape suivante.

15 Exemple 90

[5-méthyl 1-(2-fluoro 4-bromo phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro
pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

5 Formule (II) $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = 2-F$, $R_4 = 4-Br$,
 $R = t\text{-butyle}$

 Selon le mode opératoire de l'exemple 35 mais à partir de
4,2 g de 4-méthyl 5-oxo 2,5-dihydro furan-2-ylidène acétate de
10 t-butyle et de 5,4 g de 2-fluoro 4-bromo benzylhydrazine on
obtient 4,3 g de [5-méthyl 1-(2-fluoro 4-bromophényl) méthyl
6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle sous forme
d'une huile utilisée telle quelle pour l'étape suivante.

15 Exemple 91

[6-(3,4-dichloro phényl) méthyl 5-oxo 5,6-dihydro pyrido(2,3-d)
pyridazin-8-yl] acétate de t-butyle

20 Formule (II) $R_1-R_2 = N=CH-CH=CH$, $R_3 = 3-Cl$,
 $R_4 = 4-Cl$, $R = t\text{-butyle}$

 On porte au reflux 5,3 g du mélange des deux isomères
obtenus à l'exemple 16 précédent dans 200 ml de toluène. On
25 ajoute ensuite à cette solution au reflux, goutte à goutte une
solution de 5,5 g de 3,4-dichloro benzylhydrazine dans 60 ml de
toluène. Après la fin de l'addition, le reflux est poursuivi
durant 5 h 30 puis le milieu est refroidi et laissé une nuit à
température ambiante. L'insoluble est filtré puis le filtrat est
30 concentré sous vide et chromatographié sur gel de silice pour
conduire à 3,5 g de [6-(3,4-dichloro phényl) méthyl 5-oxo
5,6-dihydro pyrido(2,3-d)pyridazin-8-yl] acétate de t-butyle.

Exemple 92

[5-phényl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

5 Formule (II) $R_1 = H$, $R_2 = \text{phényle}$, $R_3 = 3\text{-Cl}$, $R_4 = 4\text{-Cl}$,
 $R = \text{t-butyle}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 88, à partir de
 8,6 g de [4-phényl 5-oxo 2,5-dihydro furan-2-ylidène] acétate de
 10 t-butyle (exemple 2), on obtient 7,6 g de [5-phényl
 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl]
 acétate de t-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle
 pour l'étape suivante.

15 Exemple 93

[5-phényl 1-(2-fluoro 4-bromo phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro
 pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

20 Formule (II) $R_1 = H$, $R_2 = \text{phényle}$, $R_3 = 2\text{-F}$, $R_4 = 4\text{-Br}$,
 $R = \text{t-butyle}$

Selon le mode opératoire de l'exemple 35 mais à partir de
 2,2 g de 4-phényl 5-oxo 2,5-dihydro furan-2-ylidène acétate de
 t-butyle (exemple 2) on obtient 1,4 g de [5-phényl 1-(2-fluoro
 25 4-bromo phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin 3-yl] acétate
 de t-butyle sous forme d'une huile qui cristallise.

Exemple 94

30 [4,5-diphényl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro
 pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

Formule (II) $R_1 = R_2 = \text{phényle}$, $R_3 = 3\text{-Cl}$, $R_4 = 4\text{-Cl}$,
 $R = \text{t-butyle}$

35 Selon le mode opératoire de l'exemple 88 mais à partir de

8 g de [3,4-diphényl 5-oxo 2,5-dihydro furan-2-ylidène] acétate de t-butyle on obtient 4,3 g de [4,5-diphényl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle utilisé brut pour l'étape suivante.

5

Exemple 95

Acide [4,5-diméthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétique

10

Formule (I) $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = 3-Cl$, $R_4 = 4-Cl$

15

A une solution de 7,4 g de [4,5-diméthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle préparés à l'exemple 88, dans 200 ml de toluène on ajoute 200 mg d'acide p-toluène sulfonique. Le mélange est porté à reflux durant cinq heures puis refroidi. La phase toluénique est extraite avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est ensuite acidifiée à froid avec une solution d'acide chlorhydrique diluée puis extraite au chloroforme. La phase chloroformique est lavée à l'eau, séchée et évaporée sous vide. Le résidu obtenu cristallise dans l'éther isopropylique. Les cristaux essorés, lavés à l'éther isopropylique sont séchés. On récupère ainsi 4,1 g d'acide [4,5-diméthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétique sous

20

25

forme de cristaux de point de fusion 146-7°C

30

De la même manière on obtient les composés de formule I suivants pour lesquels $R_5 = H$

| exemple | R ₁ | R ₂ | Z ou R ₃ | R ₄ | mp(°C) |
|---------|------------------------------------|----------------|---------------------|----------------|--------|
| 5 96 | H | Me | 3-Cl | 4-Cl | 143-4 |
| 97 | H | Me | 2-F | 4-Br | 115-6 |
| 10 98 | -N=CH-CH=CH- | | 3-Cl | 4-Cl | 162-4 |
| 99 | H | Phe | 3-Cl | 4-Cl | 168-70 |
| 100 | H | Phe | 2-F | 4-Br | 164-6 |
| 15 101 | Phe | Phe | 3-Cl | 4-Cl | 162-4 |
| 102 | Phe | Phe | 2-F | 4-Br | 139-41 |
| 103 | Me | Me | H | 4-COOiPr | 115-6 |
| 20 104 | Me | Me | H | 4-COOMe | 142-4 |
| 105 | -(CH ₂) ₃ - | | 2-F | 4-Br | 156-8 |

Exemple 106

Acide (4,5-diméthyl 1-(2-méthyl thiazol-4-yl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl) acétique

Formule (Ia) R₁ = R₂ = CH₃, Z = 2-méthyl thiazol-4-yl
R₅ = H

A une solution de 6,8 g de (4,5-diméthyl 1-(2-méthyl thiazol-4-yl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl) acétate de

- t-butyle préparés à l'exemple 41 dans 43 ml d'anisole, on ajoute 85 ml d'acide trifluoroacétique. La solution obtenue est agitée 24 heures à température ambiante puis concentrée sous vide sans dépasser 40°C. Le résidu est repris avec un mélange d'éther et
- 5 d'éther de pétrole pour donner des cristaux qui sont essorés et lavés à l'éther. On obtient ainsi 4,6 g d'acide (4,5-diméthyl 1-(2-méthyl thiazol-4-yl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl) acétique de point de fusion F= 178-180°C
- 10 De la même manière, les composés suivants de formule (I) ou (Ia) pour lesquels $R_5 = H$ ont été synthétisés.

| | exemple | R ₁ | R ₂ | Z | R ₃ | R ₄ | mp(°C) |
|----|---------|---------------------|---------------------|---------------|----------------|----------------|-----------|
| 5 | 107 | Me | Me | Z = 3-Pyridyl | | | 191 (HCl) |
| | 108 | H | 4-Me Phe | 2-F | | 4-Br | 155-7 |
| | 109 | | -N=CH-CH=CH- | 2-F | | 4-Br | 190 |
| 10 | 110 | | -CH=CH-CH=N- | 2-F | | 4-Br | 184-5 |
| | 111 | Me | Phe CH ₂ | 3-Cl | | 4-Cl | 171-3 |
| 15 | 112 | H | 4-Br Phe | 2-Cl | | 4-Cl | 158-60 |
| | 113 | Me | Phe CH ₂ | 2-F | | 4-Br | 155 |
| | 114 | Phe-CH ₂ | Me | 2-F | | 4-Br | 140-2 |
| 20 | 115 | | -CH=CH-N=CH- | 2-F | | 4-Br | 220-1 |
| | 116 | | -CH=CH-N=CH- | 3-Cl | | 4-Cl | 194-5 |
| 25 | 117 | Me | Me | 2-Cl | | 4-Cl | 188-9 |
| | 118 | Me | Me | H | | H | 128-9 |
| | 119 | Me | Me | H | | 4-Br | 160-1 |
| 30 | 120 | Me | Me | 2-F | | 4-Cl | 155-6 |
| | 121 | H | 4-Br Phe | 2-F | | 4-Br | 184-6 |

| | | | | | | | | | | | |
|----|-----|---|------------------------------------|---|------------------|---|-------|---|-------------------|---|--------|
| | 122 | ! | Me | ! | Me | ! | 3-OMe | ! | 4-OMe | ! | 158-61 |
| | 123 | ! | Me | ! | Me | ! | 2-F | ! | 4-I | ! | 180-2 |
| 5 | 124 | ! | Me | ! | Me | ! | H | ! | 4-F | ! | 124-5 |
| | 125 | ! | Me | ! | Me | ! | H | ! | 2-F | ! | 100-3 |
| 10 | 126 | ! | Me | ! | Me | ! | H | ! | 4-I | ! | 159-60 |
| | 127 | ! | H | ! | 4-Cl Phe | ! | 2-F | ! | 4-Br | ! | 165-8 |
| | 128 | ! | H | ! | 4-F Phe | ! | 2-F | ! | 4-Br | ! | 152-3 |
| 15 | 129 | ! | H | ! | 4-MeO Phe | ! | 2-F | ! | 4-Br | ! | 107-9 |
| | 130 | ! | H | ! | 1,3,4-méthylène! | ! | 2-F | ! | 4-Br | ! | 127-9 |
| | | ! | | ! | dioxy Phe | ! | | ! | | ! | |
| 20 | 131 | ! | H | ! | H | ! | 2-F | ! | 4-Br | ! | 121-3 |
| | 132 | ! | Me | ! | H | ! | 2-F | ! | 4-Br | ! | 149-52 |
| 25 | 133 | ! | Me | ! | Me | ! | 2-Cl | ! | 4-F | ! | 149-51 |
| | 134 | ! | -(CH ₂) ₄ - | | | ! | 2-Cl | ! | 4-Cl | ! | 159 |
| | 135 | ! | Me | ! | Me | ! | H | ! | 3-CF ₃ | ! | 118-9 |
| 30 | 136 | ! | Me | ! | Me | ! | H | ! | 4-NO ₂ | ! | 135-7 |
| | 137 | ! | Me | ! | Me | ! | 3-F | ! | 5-F | ! | 138 |
| 35 | 138 | ! | Me | ! | Me | ! | 3-F | ! | 4-F | ! | 147-50 |

| | | | | | | | | | | | |
|----|-----|---|------------------------------------|---|----|---|-------------------|---|-------------------|---|--------|
| | 139 | ! | Me | ! | Me | ! | 2-F | ! | 4-F | ! | 128-9 |
| 5 | 140 | ! | Me | ! | Me | ! | 2-F | ! | 5-F | ! | 119-20 |
| | 141 | ! | Me | ! | Me | ! | H | ! | 4-Me | ! | 135-7 |
| | 142 | ! | Me | ! | Me | ! | H | ! | 3-NO ₂ | ! | 143-4 |
| 10 | 143 | ! | Me | ! | Me | ! | Z= 2-Quinoliny | ! | | ! | 193-5 |
| | 144 | ! | Me | ! | Me | ! | 2-F | ! | 5-NO ₂ | ! | 172-3 |
| 15 | 145 | ! | -(CH ₂) ₄ - | ! | | ! | 2-F | ! | 4-I | ! | 180-1 |
| | 146 | ! | Me | ! | Me | ! | 2-F | ! | 5-Br | ! | 144-5 |
| | 147 | ! | Me | ! | Me | ! | 2-F | ! | 4-NO ₂ | ! | 135 |
| 20 | 148 | ! | -N=CH-CH=CH- | ! | | ! | 2-F | ! | 4-I | ! | 197-9 |
| | 149 | ! | -(CH ₂) ₄ - | ! | | ! | 2-F | ! | 4-NO ₂ | ! | 198 |
| 25 | 150 | ! | -N=CH-CH=CH- | ! | | ! | 3-NO ₂ | ! | 4-Cl | ! | 203-5 |

Exemple 151

4,5,6,7-tétrahydro phthalidène acétate d'éthyle

30 Formule (V) $R_1-R_2 = (CH_2)_4$. R = Et

On porte au reflux pendant 1 heure une solution de 4,45 g d'anhydride 3,4,5,6-tétrahydro phthalique et 10,2 g d'éthoxy carbonyl méthylène phosphorane dans 80 ml de benzène. Le milieu
 35 est alors concentré sous vide, le résidu repris à l'éther et

l'insoluble éliminé. Le filtrat est concentré puis élué sur gel de silice (éluant: éther/éther de pétrole-60/40). On obtient ainsi sous forme d'une huile incolore 6,4 g de 4,5,6,7-tétrahydro phtalidène acétate d'éthyle.

5

Exemple 152

(5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo phtalazin-4-yl) acétate d'éthyle

Formule (VI) $R_1-R_2 = (CH_2)_4$, $R = Et$

10

On porte au reflux pendant 2 heures 6,4 g de 4,5,6,7-tétrahydro phtalidène acétate d'éthyle préparés à l'exemple précédent en solution dans 100 ml de 2-méthoxy éthanol en présence de 1,73 g d'hydrate d'hydrazine puis on laisse au repos une nuit. Le milieu est alors concentré sous vide et le résidu repris au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée. On obtient 5,9 g de (5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo phtalazin-4-yl) acétate d'éthyle de point de fusion $F = 145^\circ C$.

20

Exemple 153

(5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo 2-(2-fluoro 4-bromo phényl) phtalazin-4-yl) acétate d'éthyle

25

Formule (II) $R_1-R_2 = (CH_2)_4$, $R_3 = 2-F$, $R_4 = 4-Br$
 $R = Et$

30

Selon le mode opératoire de l'exemple 37,3 g de (5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo phtalazin-4-yl) acétate d'éthyle traités avec 3,5 g de 4,4-dibromo 2-fluoro toluène donnent 4,4 g de (5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo 2-(2-fluoro 4-bromo phényl) phtalazin-4-yl) acétate d'éthyle de point de fusion $F = 101-2^\circ C$.

35

Exemple 154

(5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo 2-(2-fluoro 4-bromo phényl)
phtalazin-4-yl) acétate de 2-hydroxy éthyle

5 Formule (I) $R_1-R_2 = (CH_2)_4$, $R_3 = 2-F$, $R_4 = 4-Br$
 $R_5 = CH_2-CH_2-OH$

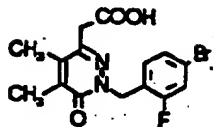
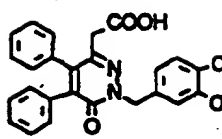
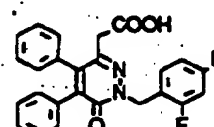
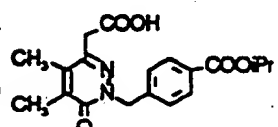
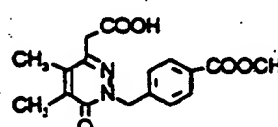
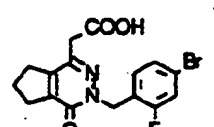
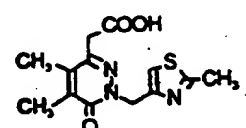
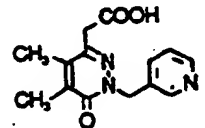
0,1 g d'hydrure de sodium à 60% dans la paraffine sont ajoutés
 dans 40 ml d'éthylène glycol. Quand la réaction est terminée
 10 4,4 g de (5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo 2-(2-fluoro 4-bromo phényl)
 phtalazin-4-yl) acétate d'éthyle préparés à l'exemple précédent
 en solution dans 20 ml de toluène sont ajoutés sous agitation.
 Le milieu est porté au reflux sous vive agitation jusqu'à
 15 disparition de l'ester de départ (suivie en CCM). Après dilution
 à l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est
 alors séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu
 est filtré sur gel de silice (éluant: $CHCl_3$). On obtient ainsi
 2,2 g de (5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo 2-(2-fluoro 4-bromo phényl)
 phtalazin-4-yl) acétate de 2-hydroxy éthyle de point de fusion
 20 $F = 117-8^\circ C$.

Le tableau ci-après donne la formule développée de certains
 produits.

25

30

TABLEAU

| Code | Formule | Exemple | Code | Formule | Exemple |
|------|---|----------|--------|--|---------|
| 5 |  | 36 | 123-7 |  | 101 |
| 10 | 123-2 | 87 et 95 | 123-9 |  | 102 |
| 15 | 123-3 | 96 | 123-10 |  | 103 |
| | 123-8 | 97 | 123-11 |  | 104 |
| 20 | 123-4 | 98 | 123-56 |  | 105 |
| 25 | 123-6 | 99 | 123-12 |  | 106 |
| 30 | 123-5 | 100 | 123-13 |  | 107 |

| | Code | Formule | Exemple | Code | Formule | Exemple |
|----|--------|---------|---------|--------|---------|---------|
| 5 | 123-14 | | 108 | 123-23 | | 116 |
| | 123-15 | | 109 | 123-24 | | 117 |
| | 123-16 | | 110 | 123-25 | | 118 |
| 10 | 123-17 | | 111 | 123-26 | | 119 |
| | 123-18 | | 112 | 123-27 | | 120 |
| | 123-19 | | 113 | 123-28 | | 121 |
| 15 | 123-20 | | 114 | 123-29 | | 122 |
| | 123-21 | | 115 | 123-30 | | 123 |
| | 123-22 | | 115 | | | |
| 20 | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| 25 | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| 30 | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

| | Code | Formule | Exemple | Code | Formule | Exemple |
|----|--------|---------|---------|--------|---------|---------|
| 5 | 123-31 | | 124 | 123-39 | | 132 |
| 10 | 123-32 | | 125 | 123-40 | | 133 |
| | 123-33 | | 126 | 123-41 | | 134 |
| 15 | 123-34 | | 127 | 123-42 | | 135 |
| 20 | 123-35 | | 128 | 123-43 | | 136 |
| 25 | 123-36 | | 129 | 123-44 | | 137 |
| | 123-37 | | 130 | 123-45 | | 138 |
| 30 | 123-38 | | 131 | 123-46 | | 139 |

| | Code | Formule | Exemple | Code | Formule | Exemple |
|----|--------|---------|---------|--------|---------|---------|
| 5 | 123-47 | | 140 | 123-55 | | 148 |
| 10 | 123-48 | | 141 | 123-57 | | 149 |
| | 123-49 | | 142 | 123-58 | | 150 |
| 15 | 123-50 | | 143 | 123-59 | | 154 |
| 20 | 123-51 | | 144 | | | |
| 25 | 123-52 | | 145 | | | |
| | 123-53 | | 146 | | | |
| 30 | 123-54 | | 147 | | | |
| 35 | | | | | | |

PHARMACOLOGIEPrincipe

5 L'activité inhibitrice de l'aldose réductase est évaluée in vitro à partir d'un homogénat de cristallin de rat utilisé comme source d'enzyme. Le substrat utilisé est le DL-glycéraldéhyde qui est transformé par l'aldose réductase en glycérol, en présence de NADPH (*). Cette réaction est suivie par spectrophotométrie à 340 nm, en l'absence et en présence des inhibiteurs à tester, la variation de densité optique étant proportionnelle à l'oxydation du coenzyme réduit.

Résultats

15 Les résultats figurent dans le tableau ci-dessous et représentent pour différents exemples le pourcentage d'inhibition de l'activité enzymatique par rapport à l'activité témoin en fonction des différentes concentrations ($M.l^{-1}$) utilisées.

20

Inhibition par rapport à
l'activité témoin (%)

25

30

35

| N° de l'exemple | Concentrations ($M.l^{-1}$) | | |
|-----------------|-------------------------------|-----------|-----------|
| | 10^{-5} | 10^{-7} | 10^{-8} |
| 36 | 93 | 64 | 9 |
| 87 | 93 | 68 | 13 |
| 95 | 93 | 68 | 13 |
| 96 | 92 | 41 | 4 |
| 98 | 92 | 82 | 24 |
| 99 | 95 | 85 | 15 |
| 100 | 98 | 87 | 24 |
| 108 | 93 | 82 | 10 |
| 109 | 89 | 80 | 25 |
| 113 | 92 | 73 | 16 |

| | | | |
|-----|----|----|----|
| 115 | 99 | 92 | 33 |
| 123 | 93 | 83 | 23 |
| 130 | 96 | 83 | 20 |
| 142 | 88 | 71 | 14 |
| 149 | 88 | 69 | 13 |

(*) Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate forme réduite.

TOXICOLOGIE

Des études préliminaires de toxicité ont pu montrer que les doses létales 50 déterminées après administration orale chez le rat étaient supérieures à 300 mg.kg^{-1} , traduisant un index thérapeutique intéressant.

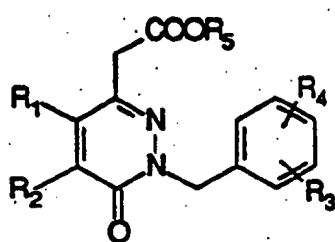
CONCLUSION

En conclusion, les molécules décrites dans la présente demande ou leurs sels d'addition non toxiques présentent de puissantes propriétés inhibitrices de l'aldose réductase.

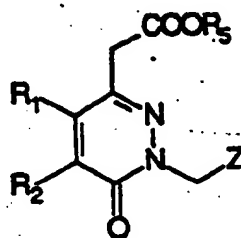
Elles peuvent être utilisées avec intérêt et profit pour le traitement des complications de la maladie diabétique (atteintes oculaires secondaires au diabète, neuropathies, néphropathies), par voie orale, sous forme de comprimés ou de gélules de 50 à 250 mg ou par voie topique sous forme de collyres dosés de 0.5 à 2 % préférentiellement en plusieurs (2 à 3) prises ou instillations journalières.

REVENDICATIONS

1. Nouveaux composés, caractérisés en ce qu'ils répondent aux formules :



(I)



(Ia)

dans lesquelles :

-R₁ et R₂ représentent l'atome d'hydrogène, un alkyle inférieur, un aryle ou arylalkyle inférieur qui peuvent être substitués par un alkyle inférieur, un halogène, un trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylthio, un groupement méthylènedioxy ou un nitro ou R₁ et R₂ forment ensemble un cycle carboné non aromatique en C₃-C₇, un hétérocycle azoté comme la pyridine, la pyrazine, la pyrimidine, la pyridazine, l'indole, ou le pyrazole, un hétérocycle soufré saturé ou non tel que le pyranne ou le furanne, un hétérocycle soufré saturé ou non tel que le thiopyranne ou le thiophène, cet hétérocycle pouvant être substitué ou non par un halogène ou un alkyle inférieur.

-R₃ et R₄ représentent l'atome d'hydrogène, un alkyle inférieur, un halogène, un trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylthio ou un nitro ou R₃ et R₄ forment ensemble un groupement méthylène dioxy.

- R₅ représente l'hydrogène, un hydroxyalkyle inférieur, un (alkanoyl inférieur) oxyalkyle inférieur ou un aminoalkyle inférieur.

-Z est un hétérocycle tel que la pyridine, le thiazole, le benzothiazole, le benzimidazole ou la quinoline, pouvant ou non être substitué par un halogène ou un alkyle inférieur.

5 Et leurs sels d'addition en particulier leurs sels non toxiques d'addition.

2. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 et R_2 représentent un méthyle et $R_5 = H$.

10 3. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 et R_2 forment ensemble un cycle pyridine et $R_5 = H$.

15 4. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 et R_2 forment ensemble un cycloalkyle et $R_5 = H$.

5. Nouveaux composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que R_1 est l'hydrogène et R_2 un phényle et $R_5 = H$.

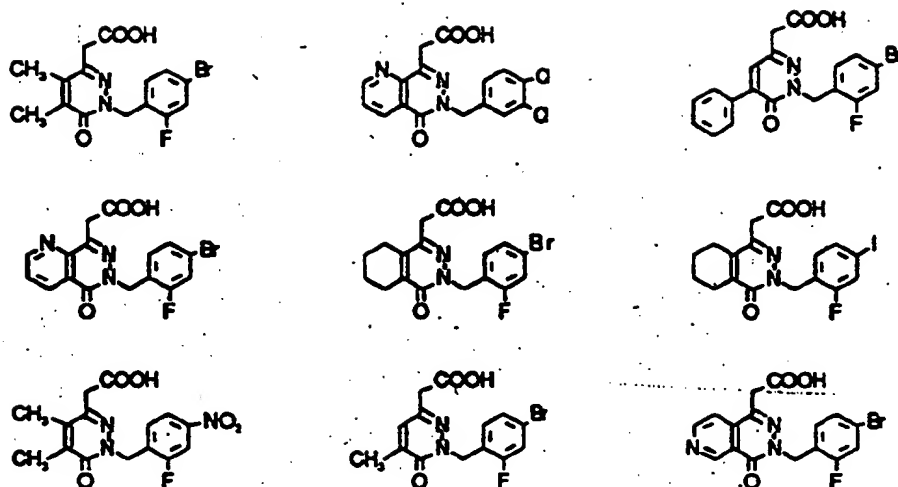
20 6. Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisés en ce que $R_3 = 3-Cl$ et $R_4 = 4-Cl$.

7. Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisés en ce que $R_3 = 2-F$ et $R_4 = 4-Br$

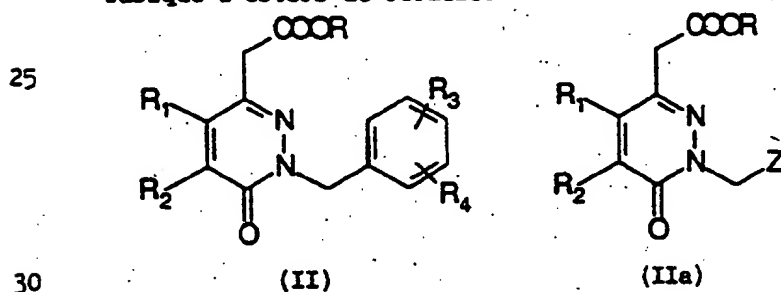
25 8. Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisés en ce que $R_3 = 2-F$ et $R_4 = 4-I$

30 9. Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisés en ce que $R_3 = 2-F$ et $R_4 = 4-NO_2$

10. Nouveau composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les dérivés de formule :

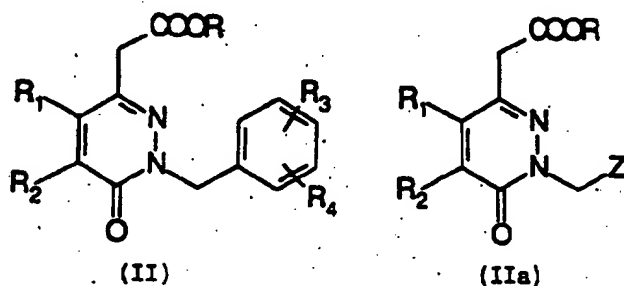


- 20 11. Procédé de préparation des nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 et dans lesquels $R_5 = H$ caractérisé en ce que l'on réalise l'hydrolyse en milieu acide ou basique d'esters de formules :



où R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 9 et R représente un radical alkyle inférieur.

12. Procédé de préparation des nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et dans lesquels R_5 est différent de H caractérisé en ce que l'on réalise la transestérification en milieu basique d'esters de formules :



où R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 9 et R représente un radical alkyle inférieur

13. Procédé de préparation des nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et dans lesquels R_5 est différent de H caractérisé en ce que l'on réalise l'estérification des composés de formule (I) ou (Ia) dans laquelle $R_5 = H$.

14. Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles renferment, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou (Ia) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou un de ses sels non toxiques d'addition.

15. Compositions pharmaceutiques pour le traitement de troubles périphériques consécutifs au diabète, en particulier atteintes oculaires secondaires au diabète, neuropathies, néphropathies, caractérisées en ce qu'elles renferment, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou (Ia), selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou un de ses sels non toxiques d'addition.

16. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'on incorpore au moins un composé de formule (I) ou (Ia) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou un de ses sels non toxiques d'addition dans un excipient, véhicule ou support, physiologiquement acceptable.

17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce qu'on prépare une composition pharmaceutique pour le traitement des troubles périphériques consécutifs au diabète, en particulier atteintes oculaires secondaires au diabète, neuropathies, néphropathies.